



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی (یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی):

مقایسه ی اثر آهن و لووتیروکسین در بیماران هیپوتیروئید ساب کلینیکال مبتلا

به آنمی فقر آهن مراجعه کننده به کلینیک غدد – سال ۱۳۸۸

دانشجو

میثم قائدی

استاد راهنما

دکتر محمدرضا کلانترهرمزی – استادیار گروه داخلی

استاد مشاور آمار

دکتر نیلوفر معتمد – استادیار گروه پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

شهریورماه ۱۳۹۰

تقدیم به:

پدر و مادر مهربانم

که دعای خیرشان پیوسته ضامن موفقیت هایم
است.

تقدیم بہ:

آن کہ با تمام وجود دوستش دارم...

وباشکر ویژه از استاد کرامت‌مقدم

آقای دکتر محمد رضا کلاتر هم‌مزی

که بی‌شک انجام این پروژه جز در سایه الطاف و راهنمایی‌های
دلسوزانه ایشان امکان‌پذیر نبود.

مقایسه ی اثر آهن و لووتیروکسین در بیماران هیپوتیروئید ساب کلینیکال مبتلا به

آنمی فقر آهن مراجعه کننده به کلینیک غدد طی سال ۱۳۸۸

نویسندگان: کلانتر محمد رضا، قائد میثم

چکیده:

مقدمه: هیپوتیروئیدسم تحت بالینی به مواردی گفته می شود که TSH بالا میباشد ولی میزان FT4 یا Total T4 و T3 نرمال باشد و ویژگی های بالینی هیپوتیروئیدی در انها بسیار جزئی بوده یا اصلا وجود ندارد، با توجه به عواقب احتمالی که دارد بر آن شدیم تأثیر مقایسه ای اثر آهن و لووتیروکسین را در بیماران هیپوتیروئید ساب کلینیکال مبتلا به آنمی فقر آهن در مراجعه کنندگان به کلینیک غدد طی سال ۱۳۸۸ را مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی ۶۰ بیمار مبتلا به هیپوتیروئید ساب کلینیکال مراجعه کننده به کلینیک غدد طی سال ۱۳۸۸ که همزمان آنمی فقر آهن داشتند، در سه گروه قرار گرفتند. در گروه اول یک قرص آهن داده شد، در گروه دوم قرص لووتیروکسین تجویز شد و گروه سوم همراه قرص آهن، قرص لووتیروکسین دریافت کردند. پارامترهای *Ferritine*، *Hb*، *TSH* در این بیماران ابتدا و سه ماه بعد مداخله انجام شد، در نهایت از آمار توصیفی آزمون های *ANOVA*، *K.S*، *Pair t test*، جهت تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد.

نتایج: ۶۰ بیمار در مطالعه شرکت داشتند که شامل ۳۰ بیمار مرد با میانگین سنی ۳۳ سال و ۳۰ بیمار زن با میانگین سنی ۳۲ سال بودند. میانگین هموگلوبین در گروه اول ۰/۰۰۵ گرم در دسی لیتر افزایش داشت ($P=0/956$)، میانگین هموگلوبین در گروه دوم ۰/۲۶ گرم در دسی لیتر افزایش داشت

($P=0/101$) و در گروه سوم میانگین هموگلوبین 1.8 گرم در دسی لیتر افزایش داشت ($P=0/000$)

(افزایش معناداری در سطح فریتین در گروه اول و دوم مشاهده نشد، در گروه سوم سطح فریتین

افزایش معناداری داشت ($P=0/000$))

بحث و نتیجه گیری: کم خونی فقر آهن در بیماران هیپوتیروئید ساب کلینیکال به درمان با آهن

خوراکی به اندازه مطلوب جواب نمی دهد، با درمان همزمان آهن و لووتیروکسین بهبود قابل ملاحظه

ای مشاهده شد بنابراین می توان نتیجه گیری کرد که بیماران هیپوتیروئید ساب کلینیکال که همزمان

آئمی فقر آهن دارند، اندیکاسیون درمان با لووتیروکسین را دارند

کلمات کلیدی: هیپوتیروئید ساب کلینیکال، آئمی فقر آهن، لووتیروکسین

فهرست

فصل یک : مقدمه

- کلیات..... ۲
- اپیدمیولوژی..... ۲
- اتیولوژی (ethiology)..... ۳
- سیر (course)..... ۳
- تظاهرات (manifestation)..... ۴
- تشخیص (Diagnosis)..... ۵
- تشخیص افتراقی..... ۵
- عواقب ناشی از هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی ۶
- درمان (treatment)..... ۹
- ❖ آنمی فقر آهن..... ۱۱
- مراحل آنمی فقر آهن..... ۱۱
- علل فقر آهن..... ۱۲
- تظاهرات بالینی فقر آهن..... ۱۳
- بررسی های آزمایشگاهی..... ۱۳
- تشخیص افتراقی..... ۱۵
- درمان..... ۱۶
- بیان مسئله و ضرورت اجرای طرح..... ۱۷
- اهداف اصلی طرح..... ۱۸

• اهداف فرعی طرح..... ۱۹

• اهداف کاربردی طرح..... ۱۹

• فرضیات یا سؤالات پژوهشی..... ۲۰

فصل دوم : مروری بر متون

• مروری بر متون..... ۲۲

فصل سوم : مواد و روش کار

• مواد و روش کار..... ۲۶

• مشخصات ابزار جمع آوری اطلاعات و نحوه جمع آوری آن..... ۲۷

• روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن ۲۸

فصل چهارم : نتایج

• نتایج..... ۲۹

فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

• بحث و نتیجه گیری..... ۳۴

منابع..... ۳۹

پیوست..... ۴۵

فهرست جداول

۳.....	علت هیپوتیروئیدیسم.....
۴.....	علائم و نشانه های هیپوتیروئیدیسم.....
۱۶.....	تشخیصی افتراقی آنمی فقر آهن.....
	یافته های آزمایشگاهی بیماران هیپوتیروئید ساب کلینیکال مبتلا به آنمی فقر آهن قبل و بعد
۳۰.....	درمان.....
۳۱.....	اختلاف میانگین پارامتر های هماتولوژیکال در هر سه گروه.....
۳۲.....	مقایسه اختلاف میانگین پارامتر های هماتولوژیکال بین گروه ها.....

فصل اول:



مقدمہ

کلیات:

هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی به مواردی گفته می شود که TSH بالا میباشد ولی میزان FT4 یا Total T4 و T3 نرمال باشد [۱،۵۵] و ویژگی های بالینی هیپوتیروئیدی در آنها بسیار جزئی بوده یا اصلاً وجود ندارد، بیماران مبتلا به هیپوتیروئید ساب کلینیکال ممکن است علایم غیر اختصاصی و مبهم هیپوتیروئیدیسم را داشته باشند. اما تلاش برای شناسایی بیماران بر اساس علائم و نشانه های خاص مربوط به هیپوتیروئید موفق نبوده است [۱]

اپیدمیولوژی:

در مطالعات مبتنی بر جمعیت (population-based studies) شیوع ساب کلینیکال هیپوتیروئیدیسم ۴-۱۵ درصد است [۱،۲،۵،۴،۸]. در دو جمعیت بر اساس مطالعات شیوع ساب کلینیکال هیپوتیروئیدیسم ۷/۵-۸/۵ درصد در زنان و ۴/۴-۲/۸ درصد در مردان گزارش شده است [۵،۶]. در یک مطالعه سطح TSH بیشتر از $10 \mu\text{g}$ در ۷ درصد از زنان و ۳ درصد از مردان که ۶۰-۸۹ سال سن داشتند یافت شد [۷]. در ایالات متحده شیوع هیپوتیروئید ساب کلینیکال در سیاهپوستان از سفید پوستان کمتر است [۸]. هیپوتیروئید ساب کلینیکال در حدود ۱۵ درصد از زنان بالای ۶۰ سال رخ می دهد [۵،۹] و در حدود ۸ درصد از مردان سالمند رخ می دهد [۹]. هیپوتیروئید ساب کلینیکال در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک شایعتر است [۱۰]. در یک مطالعه شیوع هیپوتیروئید ساب کلینیکال از ۴/۲ درصد در مناطق کمبود ید تا ۲۳/۹ درصد در مناطقی که مصرف ید فراوان داشتند با وجود شیوع مشابهی از بیماران با غلظت بالای سرم آنتی بادی های ضد تیروئید پراکسیداز مشاهده شد [۱۱].

اتیولوژی (Ethiology):

علل ایجاد کننده هیپوتیروئید ساب کلینیکال همان علت های هیپوتیروئیدیسم آشکار (Overt) است. بیشتر بیماران تیروئیدیت اتوایمیون مزمن (هاشیموتو) با غلظت سرمی بالا آنتی تیروئید

TABLE 1

Causes of Hypothyroidism

Chronic autoimmune thyroiditis
Treated Graves' disease
Radioactive iodine therapy
Subtotal thyroidectomy
Antithyroid drugs
Head and neck surgery
Radiation therapy to the head, neck or chest area
Iodine deficiency
Medications: lithium, iodine, amiodarone (Cordarone)
Secondary hypothyroidism (hypopituitarism)
Idiopathic
Congenital

میکروزومال (microsomal) یا آنتی

تیروئید پراکسیداز دارند، علل عمده دیگر

ناشی از درمان هیپرتیروئیدیسم بیماری

گریوز است، حدود نیمی از بیماران

هیپوتیروئیدیسم با درمان ید رادیواکتیو

به طور بالینی یو تیروئید شده اند بیشتر

از دو سوم موارد که تحت عمل جراحی

قرار گرفته اند غلظت TSH سرم بالایی

داشته اند [۲،۳،۴].

سیر (course) :

بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید در نهایت به هیپوتیروئیدیسم آشکار (overt)

(شیفته پیدا می کنند، در یک مطالعه آینده نگر از ۸۲ زن هیپوتیروئیدیسم آشکار در $TSH < 6 \text{ mu/L}$

یافت نشد در TSH بین $6-12 \text{ mu/L}$ ، ۴۳ درصد زنان و در TSH بالای 12 mu/L ، ۷۷ درصد

زنان دچار هیپوتیروئیدیسم آشکار شدند [۱۲]. بیماری زمینه ای همچنین ممکن است تعیین تعیین

کننده خطر ابتلا و شیفته به هیپوتیروئیدیسم آشکار باشد [۱۳]، سرعت پیشرفت به سمت

هیپوتیروئیدیسم overt در بیمارانی که سطح TSH افزایش یافته و آنتی بادی ضد تیروئید دارند، حدود ۵ درصد در سال هست [۲]. بیمارانی که بیماری اتوایمیون تیروئید دارند یا ید رادیواکتیو دریافت می کنند یا تحت رادیوتراپی اکسترنال با دوز بالا قرار می گیرند به احتمال زیاد به سمت هیپوتیروئیدیسم آشکار پیشرفت می کنند

تظاهرات (manifestation) :

علائم و نشانه های کم کاری تیروئید هنگامی که بیماری به طور کامل پیشرفت می کند مشاهده می

شود اما حتی در اولین مراحل (مرحله ساب

کلینیکال) یک یا بیشتر از این یافته

ها ممکن است رخ دهد. در یک مطالعه [۱۴]

علائم در ۳۳ بیمار مبتلا به هیپوتیروئید تحت

بالینی با علائم ۲۰ بیمار یوتیروئید در همان

کلینیک مورد مقایسه قرار گرفتند. پوست

خشک، عدم تحمل سرما و خستگی پذیری در

بیماران با سطح TSH افزایش یافته شایعتر

بود و این علائم بعد از درمان با هورمون های

TABLE 2

Signs and Symptoms of Hypothyroidism

Weakness, lethargy, fatigue

Dry skin

Coarse hair

Cold intolerance

Constipation

Weight gain

Muscle cramps

Edema of eyelids, face, legs (nonpitting)

Hoarseness

Hearing loss

Menorrhagia

Slowing of return phase of reflexes (e.g., knee jerk)

Bradycardia

تیروئید بهبود یافتند [۱۴]. در مطالعه دیگر [۱۵] که بر روی ۶۹ بیمار زن مبتلا به هیپوتیروئید ساب

کلینیکال انجام شد، شاخص بالینی بر اساس نشانه ها و علائم فیزیکی در بیماران با سطح TSH بالا

غیر طبیعی بودند. حتی همه این بیماران سطح T4 و Free T4 نرمال داشتند. [۱۵] این مطالعات

نشان می دهد که برخی از بیماران مبتلا به هیپوتیروئید تحت بالینی در واقع تظاهرات بالینی نارسایی خفیف تیروئید را دارند

تشخیص (Diagnosis) :

تشخیص هیپوتیروئید ساب کلینیکال تنها بر اساس تست بیوشیمیایی صورت می گیرد، در اغلب شرایط آزمون غربالگری اولیه برای بیمارهای تیروئیدی TSH سرم است، اگر غلظت TSH سرم بالا باشد؛ بایستی دوباره اندازه گیری TSH تکرار شود و همچنین Free T4 نیز اندازه گرفته شود، اما از آنجایی که غلظت TSH به طور گذرا می تواند بالا باشد، اندازه گیری TSH بعد از سه ماه دیگر برای تأیید تشخیص بایستی تکرار شود [۱]. با این حال در شرایطی که اندیکاسیون قوی برای درمان T4 مثل بارداری و ناباروری وجود داشته باشد، اگر TSH بالا باشد و زمان تکرار TSH و اندازه گیری Free T4 سرم طولانی شود؛ درمان جایگزین (Replacement therapy) بایستی شروع شود [۱۶].

تشخیص افتراقی :

- علل مختلفی از غلظت TSH بالای سرم وجود دارد که با تعریف هیپوتیروئیدیسم ساب کلینیکال به درستی همخوانی ندارد، شامل موارد زیر است:
- در طول دوره بیماری های غیر تیروئیدی که در آن افزایش گذرای غلظت TSH پس از یک دوره سرکوب TSH دیده می شود.
 - پس از فاز هیپرتیروئید تیروئیدیت تحت حاد، تیروئیدیت بعد زایمان و تیروئیدیت بدون درد معمولاً هیپرتیروئیدیسم خفیف وجود دارد اما همیشه گذرا نیست
 - تنوع سنجش و به ندرت حضور آنتی بادی های هتروفیلیک که می تواند در اندازه گیری TSH در سنجش ایموژنیک تداخل ایجاد کند
 - نارسایی آدرنال درمان نشده

- در بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیز تولید کننده TSH مقاوم به هورمون تیروئید و موتاسیون های نادر رسپتور TSH

- هیپوتیروئیدیسم مرکزی که تا ۲۵ درصد بیماران TSH سرم به مقدار کم افزایش یافته است و Free T4 پائین یا پائین تر از سطح نرمال است

در بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیز تولید کننده TSH و یا مقاوم به هورمون تیروئید، افزایش TSH همراه با افزایش غلظت T4 و یا T3 همراه است، در مقابل بیماران مبتلا به هیپوتیروئید سبب کلینیکال سطح Free T4 نرمال است. در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم مرکزی سطح TSH ممکن است پایین، نرمال و یا حتی بالا باشد (تا حدود بالای 10 $\mu\text{u/l}$) و سطح Free T4 ممکن است پایین یا کمتر از سطح نرمال باشد